

Los virus y el cáncer

La asociación etiológica entre los virus y el cáncer data desde 1908, cuando se descubrió que la causa de la leucosis aviar era un agente filtrable. Esta información se vio corroborada en 1911 cuando Payton Rous demostró que el sarcoma de las gallinas era causado por un virus; (desde entonces se conoce esta neoplasia con el nombre de sarcoma de Rous). Años más tarde se demostró la etiología viral del fibroma de Shope y del tumor mamario de los ratones y en 1951, la de la leucemia murina.

La asociación etiológica entre los virus y el cáncer debió haber tenido un gran impacto a principios del siglo, ya que seguramente se pensó que también los tumores del hombre serían producidos por virus, que la investigación muy pronto daría una respuesta al problema de la terapia y que encontraría también la forma de lograr la inmunoprevención. Si bien estas expectativas no se han cumplido en su totalidad, los avances logrados hasta

este momento sí justifican ese entusiasmo, pues gracias al hecho de haber identificado un agente etiológico específico, se ha podido avanzar en el estudio de los mecanismos de la tumorigenicidad y se ha mantenido el entusiasmo de los investigadores por la búsqueda de explicaciones y de posibles soluciones. Como veremos posteriormente, ya existen varias vacunas contra algunos tipos de tumores producidos por virus y también durante la última década se ha comprobado la relación etiológica entre los virus y algunos tipos de cáncer en humanos.

Una célula transformada es una célula que ha sufrido un cambio o mutación hereditaria. Este cambio genético se puede traducir en cambios a) morfológicos (forma, tamaño, pseudópodos, etc.), b) fisiológicos (reducción de los requerimientos nutritivos, aumento de la velocidad de multiplicación, incapacidad para controlar su crecimiento, producción de sustancias que normalmente no produce ese tipo de célula, aparición de nuevos determinantes antigénicos, etc.) y c) la célula adquiere la tumorigenicidad, o sea la capacidad de reproducir el tumor *in vitro* o *in vivo*, si se la inocula en un huésped adecuado.

Además de los factores biológicos, como los virus, en la etiología del cáncer también se han identificado otros factores de naturaleza física, como es el caso de la luz ultravioleta asociada con tumores de la piel, principalmente en personas blancas (carentes de melanina en mayor o menor grado). También tenemos agentes de tipo químico, entre los cuales se cuentan muchas docenas definitivamente asociados y muchas docenas más en entredicho. El metil colantreno es una de las sustancias químicas más utilizadas en el estudio experimental de los tumores.

La condición *sine quanon* para que el virus pueda causar un tumor es que no sea lítico; esto es, el virus que no sea capaz de producir una infección crónica, no puede causar tumores. Esto explica el hecho de que algunos virus puedan producir tumores más fácilmente en células semipermisivas que en células permisivas; es decir que en células permisivas (aquellas que son muy susceptibles a la infección) el virus se replica rápidamente e induce la muerte celular. En otras células no tan susceptibles (semipermisivas) el virus no se replica completamente, tiene la tendencia a permanecer en ellas expresando parcialmente su genoma y ocasionalmente induce la transformación celular.

Algunos investigadores han postulado que los tumores son producidos por partículas virales defectuosas, esto es, partículas que no tienen la capacidad de hacer un ciclo completo de replicación y por lo tanto no destruyen la

célula sino que pueden permanecer en ella expresando parcialmente la información genética viral.

Las células transformadas por virus conservan permanentemente el virus o por lo menos parte del mismo, bien sea integrado al genoma celular o bien en forma episómica, (un episoma es un elemento genético independiente del genoma celular). La presencia del virus es necesaria para mantener el estado de transformación. (Algunos autores hablan hasta de 100 copias de la información genética viral en la célula tumoral, si bien una sola copia podría ser suficiente).

Entre los virus tumorales tenemos tanto virus DNA como RNA. Veamos en primer lugar los DNA:

Familia Papovaviridae: Como se recordará, esta familia está compuesta por los poliomavirus, los papilomavirus y el agente SV40. Los primeros están asociados con capacidad tumoral *in vitro*, pero no se ha comprobado que produzcan tumores en sus huéspedes naturales. En cambio los papilomavirus están asociados con la producción de verrugas en sus huéspedes naturales incluido el hombre. En éste, tenemos varias clases de verrugas (vulgar, plana, plantar, laríngea, anal) producidas por papilomavirus diferentes.

El aspecto más interesante de los papilomavirus es su asociación con el carcinoma del cervix en humanos. Tanto antígenos como ácidos nucleicos virales han sido demostrados en tejidos de este carcinoma. Los tipos de virus más frecuentemente asociados son el 16 y el 18, los cuales son también los más asociados con los papilomas venéreos o condiloma acuminado. El tipo de neoplasia inducida por estos virus es progresivo, aparece primero la poikilocitosis, luego la displasia y finalmente el carcinoma *in situ*. Es interesante mencionar que procesos similares se han descrito en las neoplasias laríngeas, pulmonares, esofágicas y más recientemente, con relación a papilomas anales en homosexuales.

Todavía no se tiene mucha claridad sobre si el papilomavirus es capaz de inducir la neoplasia por sí mismo, o actúa como un agente cocarcinogénico. En el caso de los bovinos, existe una asociación entre los papilomavirus y el consumo de he leche macho en la producción de carcinomas a nivel del tracto alimenticio y en vejiga. Se sabe sin embargo, que el genoma viral permanece en la célula transformada, en forma episómica. Las evidencias más fuertes sobre los papilomavirus como agentes etiológicos del cáncer en humanos sólo aparecieron recientemente y esto constituye quizás, el principio de un largo capítulo en la historia de los virus tumorales.

Familia Adenoviridae: En este caso, al igual que con los poliomavirus, no se ha demostrado que los adenovirus sean capaces de producir tumores en los huéspedes naturales (solamente *in vitro* y en animales de laboratorio). Sin embargo, la actividad carcinogénica de los adenovirus es muy conspicua, razón por la cual estos virus se pueden clasificar en poco oncogénicos, medianamente oncogénicos y muy oncogénicos. Entre los últimos se encuentran el 12, el 18 y el 31.

Familia Herpesviridae: Estos virus están definitivamente asociados con diferentes tipos de neoplasias en animales y fuertemente candidatizados como agentes causales de algunos tipos de cáncer en humanos. En los animales sobresale el virus de la enfermedad de Marek, que produce linfomas y neurolinfomatosis en gallinas. Este virus y este tumor han sido unos de los modelos más ampliamente explorados en la oncología comparada; más interesante aún es el hecho de que éste fue el primer tipo de cáncer para el cual se desarrolló una vacuna; (abriendo así la posibilidad para hallazgos similares en otras especies).

Los herpesvirus también son causa de neoplasias en micos, en conejos, en ranas y en cobayos. En el hombre la asociación principal existe entre el virus de Epstein-Barr y dos tipos de tumores: el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. También podría ser que este virus actúe como cocarcinógeno, pues a pesar de que la infección por el virus tiene distribución mundial, este tipo de tumores es más frecuente en ciertos hábitats tropicales donde abunda la malaria.

Otro herpesvirus humano con potencial carcinogénico es el citomegalovirus que se ha asociado principalmente con el sarcoma de Kaposi, tan común entre los pacientes con sida. Por esta razón en un principio se creyó que el citomegalovirus pudiese estar involucrado en la etiología de la inmunodeficiencia.

Familia Hepadnaviridae: En esta familia se encuentra el virus de la Hepatitis B, que está asociado con el carcinoma primario hepatocelular en el hombre; y los virus de la hepatitis de la marmota y del pato, los cuales también están asociados con tumores hepáticos en sus respectivas especies. Quizá la primera vacuna contra el cáncer en humanos es la vacuna contra la hepatitis B; en este momento todavía lo ponemos en tela de juicio, porque la vacuna es muy reciente y no sabemos acerca del efecto protector contra el tumor a largo plazo. La disminución de la incidencia del tumor en personas vacunadas sería una demostración adicional de la relación etiológica entre el virus de la Hepatitis B y el carcinoma.

Familia Poxviridae: Esta familia de virus la mencionamos en el último lugar, porque estos virus no son tumorales en el sentido estricto de la palabra. En general las lesiones producidas por los poxvirus se caracterizan por la proliferación celular, pero este tipo de proliferación no es maligna (lo cual no significa que estos virus no produzcan infecciones letales en algunos casos). Un buen ejemplo lo constituye el virus de la mixomatosis de los conejos o el ya mencionado fibroma de Shope que producen mixomas y fibromas, respectivamente, pudiendo llegar a matar a sus huéspedes. En el hombre podemos mencionar el molusco contagioso que se caracteriza por pequeñas masas, las cuales pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, excepto en palmas y plantas. Estas lesiones regresan espontáneamente en uno o varios meses.

Entre los virus RNA tenemos la familia Retroviridae: Estos son los virus tumorales por excelencia. Inicialmente llamados oncornavirus, posteriormente leucovirus y finalmente retrovirus por poseer transcriptasa reversa. Estos virus han estado asociados con neoplasias en animales desde hace muchos años.

Ya mencionamos la leucosis y el sarcoma de las gallinas, la leucemia y el tumor mamario de los ratones; debemos mencionar también la leucosis bovina, la leucosis y el sarcoma felinos, neoplasias en otras especies como la víbora, los micos, los hamsters y las ratas. El hombre se agregó a esta lista más recientemente cuando, en 1980, se aisló el virus de la leucemia T de los humanos (HTLV-I). En resumen, los retrovirus están asociados con leucemias, sarcomas y carcinomas en diferentes especies.

Como se recordará de la replicación de los retrovirus, ellos deben convertir su RNA en DNA para poderse integrar al genoma celular y esto lo logran mediante la transcriptasa reversa. Al ácido nucleico viral, integrado al genoma celular, se le conoce con el nombre de *provirus*. Los retrovirus tienen envolturas y se liberan mediante gemación de la membrana citoplasmática (Fig. 1). Al microscopio electrónico se han descrito diferencias en la forma como los retrovirus salen de la célula, entonces se habla de retrovirus de tipo A, B, C y D. Esta clasificación no tiene mucha importancia, pero se la encuentra frecuentemente en la literatura universal, por lo tanto es importante saber cuál es su significado: Tipo A, es una partícula que se observa intracelularmente; tipo B, es una partícula que sale por gemación de la membrana citoplasmática y su núcleo es excentrico; tipo C, es una partícula que sale también por gemación de la membrana, pero su núcleo es central; finalmente el tipo D, es una partícula que se puede observar intra o extracelularmente. El caso del HIV (virus de la inmu-

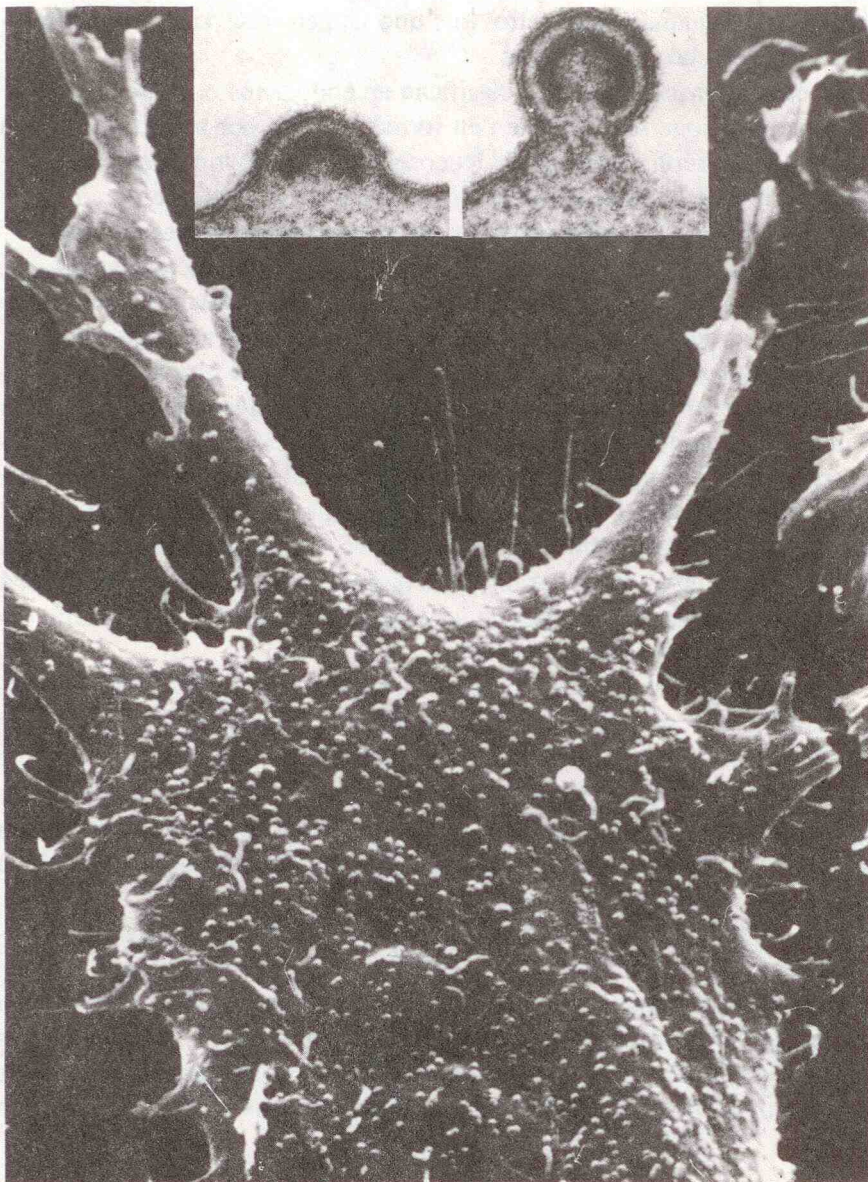


Fig. 1 Microfotografía al microscopio electrónico de barrido. Obsérvense las numerosas partículas del virus de la leucemia murina-retrovirus tipo C gemando de la membrana citoplasmática de una célula infectada. En el recuadro se observa la morfología descrita para los retrovirus tipo C. Tomado de Luria et al. General Virology, 1978.

nodeficiencia humana) es un retrovirus tipo C, pero este virus por ser eminentemente lítico, no causa tumores.

Los retrovirus también se clasifican en endógenos o exógenos, según se trate de virus que se transmiten en forma vertical, por medio de la línea germinal, como sería el caso de la leucosis aviar donde todas las células de todos los hijos de un animal infectado van a llegar la información viral que eventualmente puede expresarse y dar lugar a nuevas progenies de virus (virus endógenos); o como en el caso de virus de la inmunodeficiencia humana, el cual se transmite en forma horizontal, es decir entre contactos y solamente se encuentra infectando algunas células del organismo (virus exógenos).

Mencionemos ahora algunas hipótesis acerca de la forma cómo los virus pueden causar neoplasias. En primer lugar, digamos que algunos virus llevan consigo un gen responsable de la transformación, es el caso de algunos virus DNA y de algunos retrovirus. Este sería el llamado *oncogene viral* que al expresarse en la célula, daría lugar a la síntesis de una proteína transformadora, que sería en última instancia la responsable de la transformación tumoral. Sin embargo, no todos los virus tumorales tienen un oncogene viral (es el caso de los virus causantes de las leucemias crónicas); por lo tanto debe existir por lo menos otro mecanismo.

Entre los hallazgos más interesantes a este respecto se cuentan los oncogenes celulares, que son genes de origen aviar o de mamífero, los cuales son compartidos con algunos virus (precisamente los virus más fuertemente oncogénicos). ¿Por qué existe información genética compartida entre dos individuos de especies tan distantes filogenéticamente? Algunos autores han propuesto que los virus han robado esta información a las células en algún momento de su evolución.

Los oncogenes celulares son genes que codifican factores de crecimiento, pero normalmente no se expresan o lo hacen en muy baja proporción; sin embargo, cuando se integran a la célula una o varias copias de un virus que lleva ese mismo oncogene, puede ocurrir que por el aumento de la dosis de genes o porque el virus active la expresión de los genes celulares, se aumenta la producción del factor de crecimiento favoreciendo la aparición del tumor.

En resumen, podemos decir que los oncogenes son genes cuya expresión está asociada con la transformación celular. Existen oncogenes virales y son aquéllos que no tienen un homólogo conocido en el genoma de las células eucarióticas, y los oncogenes celulares, son aquéllos que se encuentran tanto en los virus como en las células.

Podemos decir, en términos generales, que la asociación etiológica entre los virus y el cáncer está comprobada tanto en animales como en el hombre, pero todos los mecanismos y todos los factores necesarios para que una infección viral resulte en un tumor, no se conocen completamente. Después de haber desarrollado vacunas contra la enfermedad de Marek, contra la leucemia de los felinos y posiblemente contra el carcinoma primario hepatocelular, siguen vivas las esperanzas de que el cáncer pueda llegar a ser considerado una enfermedad inmunoprevenible; particularmente ahora cuando nuevas formas de manipulación de los ácidos nucleicos han hecho factible la síntesis de antígenos, bien por ingeniería genética, bien por síntesis química.